



INFRASTRUCTURE DE RECHERCHE SUR L'AUTISME ELENA

Promoteur : CHU de Montpellier
Coordonnateur : Pr Amaria BAGHDADLI

Rapport final
Janvier 2021

<http://www.elena-cohorte.org>
<https://ceand.chu-montpellier.fr>



SOMMAIRE

<u>RESUME DU PROJET</u>	<u>3</u>
<u>1 LE PORTEUR DE PROJET, SES PARTENAIRES ET SES SOUTIENS</u>	<u>3</u>
1.1 LE PORTEUR DE PROJET	3
1.2 LES PARTENAIRES	3
1.3 LES SOUTIENS	4
<u>2 LA DEMARCHE DU PROJET</u>	<u>4</u>
2.1 AUGMENTER LA TAILLE DE LA COHORTE	5
2.2 PROLONGER LE SUIVI	5
2.3 DEBUTER LA CONSTITUTION D'UN BRAS D'ENFANTS A RISQUE DE TSA.....	6
2.4 POURSUIVRE LA STRUCTURATION D'UN RESEAU DE RECHERCHE.....	6
<u>3 METHODES ET RESULTATS DES EVALUATIONS INTERNE ET/OU EXTERNE</u>	<u>7</u>
3.1 RESPECT DE LA REGLEMENTATION	7
3.2 RECUEIL ET ANONYMISATION DES DONNEES.....	7
3.3 CONTROLE QUALITE DU PROJET	7
<u>4 BILAN DU PROJET</u>	<u>8</u>
<u>5 SUITES DONNEES AU PROJET</u>	<u>8</u>
<u>6 RECOMMANDATIONS.....</u>	<u>9</u>
<u>7 ANNEXES.....</u>	<u>10</u>

Résumé du projet

1 Le porteur de projet, ses partenaires et ses soutiens

1.1 Le porteur de projet

Le Centre de Ressources Autisme Languedoc-Roussillon (CRA-LR) est intégré au sein du CHU de Montpellier. La promotion de la recherche clinique représente une activité phare au sein du CHU de Montpellier. Le CRA-LR bénéficie donc des infrastructures dédiées à la recherche clinique pour assurer la gestion réglementaire et financière ainsi que le contrôle qualité.

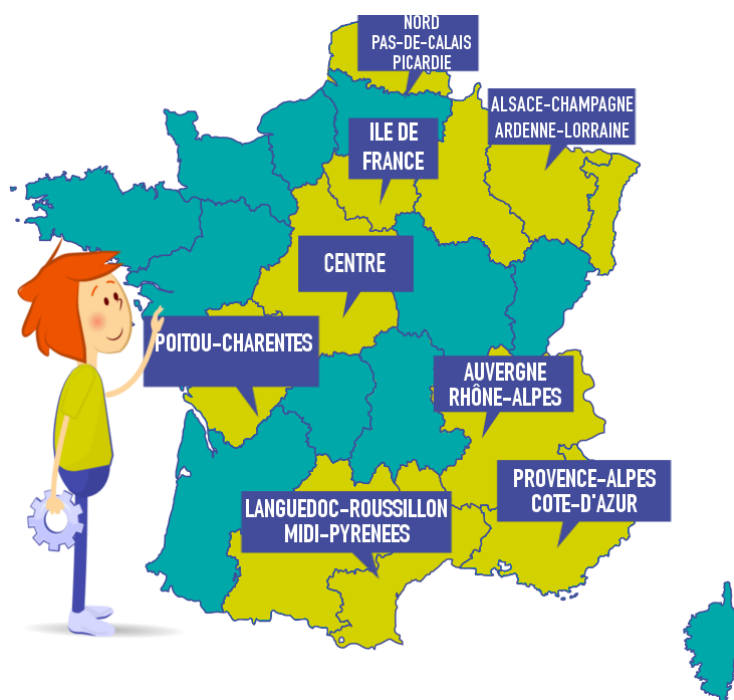
Le coordonnateur de projet est le Pr. Amaria Baghdadli, PU-PH, professeur de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, coordonnateur depuis 2008 du Centre de Ressources Autisme du Languedoc-Roussillon au CHU de Montpellier. Elle est également responsable du département de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Elle est également la coordinatrice du Centre d'Excellence sur les troubles du Neuro-développement (CeAND) (<https://ceand.chu-montpellier.fr>) créé en 2019. Concernant la recherche, Amaria Baghdadli est rattachée au CESP dirigé par le Pr Falissard (Inserm UE1018).

Les recherches du CRA-LR portent principalement sur les trajectoires évolutives du TSA ainsi que l'identification de facteurs de risque et de protection associés à ces trajectoires dont la grande diversité est bien établie. Ces facteurs sont étudiés dans une perspective dynamique supposant l'interaction entre des facteurs développementaux (langage, cognition), médicaux (comorbidités génétiques, neurologiques et psychiatriques) et environnementaux (interventions thérapeutiques, facteurs socio-économiques).

Le but des travaux de l'équipe est de contribuer à l'amélioration des stratégies diagnostiques et thérapeutiques grâce à une meilleure compréhension des facteurs de risque qui sous-tendent l'évolution des symptômes observés dans le TSA. L'équipe utilise une approche translationnelle comprenant des descriptions cliniques et neurophysiologiques (ex : Eye-Tracking), des études interventionnelles ainsi qu'une approche longitudinale mobilisant notamment des suivis de cohorte à long terme (de l'enfant à l'adulte) dans le but d'identifier des marqueurs reflétant les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, ainsi que des facteurs de risque ou pronostiques.

1.2 Les partenaires

Le consortium ELENA est composé de 13 centres investigateurs (liste en annexe) répartis sur le territoire national. Ces centres investigateurs ont été sélectionnés pour leur activité experte dans le diagnostic des troubles du neuro-développement. Ces centres ont participé à l'inclusion et au suivi des patients ; 67,6% des inclusions ont été réalisées en Occitanie, 13,3% en Rhône Alpes Auvergne, 9,2% en Ile de France, 5,3% en Alsace-Lorraine-Champagnes-Ardenne, 4,1% en PACA et 0,4% dans les autres régions.



1.3 Les soutiens

Ce projet a obtenu les soutiens financiers des structures suivantes : 1) du CHU de Montpellier (appel d'offre interne) lors de l'étape E0, 2) de la CNSA pour l'organisation de la gouvernance (décembre 2013), 3) de la DGOS via un PHRC National obtenu en 2013 (ELENA E1, PHRCN 2013- Project number : 13-0232) soutenant le début des inclusions à partir de 6 centres associés et le suivi de ses patients sur 3 ans, 4) la CNSA pour la prolongation de la durée du suivi (2016).

Il est soutenu par le Groupement national des CRA qui regroupe 23 CRA répartis sur le territoire national dont les missions concernent le diagnostic des TSA.

Il est également soutenu par le ministère de la santé de Mme Neuville (2016).

Par ailleurs, ce projet est soutenu par plusieurs des principales associations nationales représentant les usagers atteints de TSA ou leurs familles suivantes dont pro-Aid autisme, Unapei et la fédération sésame autisme.

2 La démarche du projet

Le but de ce projet était de structurer une infrastructure de recherche sur l'autisme, réunissant chercheurs et cliniciens, en s'appuyant sur la cohorte ELENA mise en place en 2012.

Les objectifs spécifiques de ce projet étaient les suivants :

- 1) Augmenter la taille de la cohorte afin d'atteindre l'objectif de 1000 patients (ouverture de nouveaux centres associés dans les secteurs sanitaires, et médico-sociaux),
- 2) Prolonger le suivi des participants sur 3 années supplémentaires,
- 3) Débuter la constitution d'un bras d'enfants à risque de TSA (antécédent de TSA dans la fratrie) afin d'étudier les facteurs de risque précoces
- 4) Poursuivre la structuration d'un réseau de recherche sur le TSA et favoriser la recherche translationnelle, en facilitant la participation de nouveaux centres et l'agrégation de nouvelles études.

2.1 Augmenter la taille de la cohorte

Le projet prévoyait d'inclure 1000 patients avec l'ouverture de nouveaux centres investigateurs.

Nous avons constitué une équipe investigatrice composée de psychologues, d'ARC, de data-manager et de statisticiens. Les psychologues formés aux outils d'évaluation assurent l'évaluation des enfants inclus lors des visites de suivi V1, V2 et V4 dans le centre de Montpellier et également dans certains centres associés. Le rôle de l'ARC est d'assurer la saisie des données et le support technique pour les centres associés afin de les accompagner dans la saisie, les procédures d'inclusion et de suivi des patients. L'ARC est également l'interlocuteur des familles participantes pour tout ce qui concerne le remplissage des questionnaires sur la plateforme.

Au démarrage du projet, la cohorte comptait 450 enfants. Les inclusions dans la cohorte ELENA ont été clôturées le 31 décembre 2019 avec 913 participants et 89 patients ayant terminé leur suivi conformément au protocole.

Le principal obstacle rencontré a été le manque de personnels disponibles dans les centres associés pour réaliser l'ensemble des bilans requis dans un temps très court (ADOS, VINELAND, bilans psychométriques) et ainsi permettre l'inclusion du patient.

Le centre coordonnateur a donc mis à disposition l'équipe investigatrice pour soutenir les centres associés pour :

- Proposer des formations à certains outils à destination des centres associés.
- Prendre en charge la saisie des données de certains centres associés.

Cette organisation a permis d'assurer la participation de certains centres associés et garantir une meilleure représentativité de notre échantillon.

2.2 Prolonger le suivi

Le protocole initial de la cohorte ELENA prévoyait un suivi sur 3 ans. Le protocole a été modifié pour permettre un suivi de 6 ans. Cette prolongation du suivi nous permet d'assurer les 3 points de recueil minimum de notre critère de jugement principal nécessaire à l'étude des trajectoires évolutives. Le critère de jugement principal étant la Vineland recueillie à V0, V1, V2 et V4.

Une modification substantielle au CPP a été faite et a reçu un avis favorable. Une indemnisation des centres associés pour réaliser l'évaluation supplémentaire est proposée.

Le suivi s'étend maintenant sur 6 années. Pour tous les patients, les V1 sont réalisées sous la forme d'un entretien téléphonique par une psychologue de l'équipe du CRA-LR (au 1^{er} janvier 2021 : 623 entretiens ont été réalisés).

Les visites V2 et les V4 sont réalisées dans le centre associé qui a inclus le patient, soit par l'équipe du centre associé soit par un binôme de psychologues du CRA-LR qui se déplace dans le centre associé (au 1^{er} janvier 2021 : 452 V2 et 89 V4 ont été réalisées).

Le suivi des patients de la cohorte ELENA se terminera en 2026.

Les limites à l'atteinte de cet objectif sont d'une part la disponibilité des centres associés pour réaliser les évaluations des enfants sans mettre en péril leur activités courantes et d'autre part fidéliser les familles participantes pour limiter le nombre de perdue de vue.

La mobilité des psychologues de l'équipe investigatrice a permis de soulager les équipes et d'assurer les visites de suivi sans contrainte pour les centres associés. L'adhésion des familles a été assurée par la mise à disposition pour les familles d'un compte rendu clinique après les évaluations des visites V2 et V4. Ces comptes rendus sont utiles pour la prise en charge de l'enfant ou la constitution de dossier de demande d'aide ou de prise en charge. Le site internet actualisé de manière régulière permet de

tenir informer l'ensemble des familles des résultats des études en lien avec la cohorte. Les familles ont également été consulté pour avis par le biais de questionnaire ou focus groupe concernant la mise en place de nouvelles études ancillaires. Cette initiative a été très appréciée par les familles qui se sont acteurs de la recherche. Par ailleurs une carte anniversaire envoyée à l'enfant, chaque année le jour de son anniversaire nous permet de garder un contact régulier avec les familles et d'actualiser leur coordonnées tous les ans.

2.3 Débuter la constitution d'un bras d'enfants à risque de TSA

Le protocole initial prévoyait l'inclusion d'enfants de moins de 30 mois ayant un frère/sœur avec un TSA dans le but d'étudier les facteurs de risque de TSA dans cette population à risque. Un premier dépistage devait être effectué par questionnaire sur la plateforme web puis une évaluation diagnostique confirmatoire.

Cet objectif s'est heurté à plusieurs limites. D'une part la plateforme web de recueil de données ne permettait pas de créer un module spécifique aux fratries. Depuis décembre 2019, nous disposons d'un outil qui pourrait accueillir un module développé spécialement pour recueillir des données relatives aux fratries. D'autre part le dépistage par questionnaire des enfants de moins de 30 mois devait être accompagné d'une évaluation à visée diagnostique et d'une orientation vers les dispositifs existants pour une prise en charge adaptée. Il s'est avéré difficile d'identifier un circuit patient fluide vers lesquels orienter les fratries dépistées. Les services étant déjà saturé de demandes de consultations avec pour certains des délais assez long. La mise en place des plateformes de coordination et d'orientation TND pourrait être un levier sur lequel s'appuyer. Une demande de financement complémentaire est en cours d'instruction afin de réaliser cet objectif.

Enfin nos différentes collaborations entreprises ces derniers mois nous ont amené à élargir notre objectif et à nous intéresser à la fois aux facteurs de risque de TSA dès les premiers mois de vie, mais également aux facteurs de risques environnementaux durant la grossesse et enfin à l'exploration de signes cliniques précoces apparaissant avant 12 mois. Pour cela nous avons mis au point un protocole plus complet que celui initialement prévu pour étudier les facteurs de risques pré et post nataux et des recherches de financements sont en cours pour la mise en place de ce protocole.

2.4 Poursuivre la structuration d'un réseau de recherche

Le but de ce projet était de constituer une infrastructure de recherche sur l'autisme en y associant des partenaires de plusieurs disciplines. Des collaborations interdisciplinaires se sont structurées permettant le développement de projets autour de la cohorte ELENA. Un Centre d'excellence sur l'Autisme et les Troubles du Neuro-Développement, le CeAND, a ainsi été labélisé en 2019 par la Délégation Interministérielle à la stratégie nationale pour l'Autisme au sein des troubles du neuro-développement.

Porté par le CHU de Montpellier en étroite collaboration avec l'Université de Montpellier, et coordonné par le Pr Amaria BAGHDADLI, ce réseau rassemble équipes de recherche clinique et fondamentale, professionnels du soin, acteurs de l'éducation et associations de familles. Véritable pilier fondateur de ce projet, la cohorte ELENA a permis de constituer ce réseau et de fédérer l'ensemble de la communauté de recherche autour du TSA et des TDN. Ce regroupement permet de disposer d'une masse critique de cliniciens et de 150 chercheurs rompus à l'excellence, assurant une visibilité et une compétitivité internationale. La structuration de ce réseau a ainsi permis de développer diverses études ancillaires :

- PEPITA : Expositions environnementales aux Pesticides, à la Pollution de l'air et Trouble du spectre Autistique chez l'enfant

- ETAP-ASD : Environmental exposures To Air Pollution and Autism Spectrum Disorder in children
- EnviroDisorders : Environmental pesticides and genetic predisposition: a path toward autism spectrum disorders
- LEDA : Etude du lien entre dysbiose intestinale et intégrité de la barrière hémato-encéphalique dans l'autisme
- ELENA-SNDS : Parcours de soins des enfants avec Trouble du Spectre Autistique (TSA) inclus dans la cohorte ELENA : Appariement au Système National des Données de Santé
- ELENA-COVID : Impact psychologique, social et sur la santé de l'épidémie de COVID 19 dans la cohorte ELENA.

A noter que les équipes du centre d'excellence bénéficient du soutien de MUSE (Montpellier Université d'excellence), du pôle Biologie Santé et du FHU Neurosciences.

Le CeAND est par ailleurs impliqué dans les travaux du Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) Autisme et TND, en lien avec les centres d'excellence EXAC-T (Tours), InovAND (Paris), STRAS&ND (Strasbourg) et iMIND (Lyon), permettant ainsi une extension du réseau de recherche au niveau national, et international.

3 Méthodes et résultats des évaluations interne et/ou externe

L'évaluation du projet a concerné les points suivants : Respect de la réglementation, recueil et anonymisation des données, contrôle qualité du projet. Pour cette évaluation le coordonnateur a pu s'appuyer sur la Direction de la Recherche et de l'Innovation du Chu de Montpellier.

3.1 Respect de la réglementation

Le protocole de la cohorte ELENA a obtenu l'avis favorable initial du Comité de Protection des personnes Sud Méditerranée IV le 24/10/2014 puis a fait l'objet de 11 modifications substantielles avec avis favorables.

Le protocole ELENA a fait l'objet d'une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Liberté le 7 juillet 2015, autorisant le traitement de données.

Le protocole a été enregistré (ID : NCT02625116) sur le site répertoriant les protocoles de recherche clinique clinicaltrials.gov tel que le recommande l'OMS et les bonnes pratiques cliniques.

3.2 Recueil et anonymisation des données

Les données cliniques ont été saisies sur un eCRF. Les patients sont identifiés par un code patient et leurs initiales (première lettre du prénom et du nom). L'eCRF a été conçu sur le logiciel Ennov Clinical qui couvre toutes les exigences réglementaires internationales en termes de sécurité et de traçabilité. Les données sont hébergées chez un hébergeur agréé « hébergeur de données de santé ».

Les données parentales sont recueillies sur une base parentale conçue avec la société Epiconcept. Les patients sont aussi identifiés avec leur numéro patient. Les données sont hébergées chez un autre hébergeur de données de santé. Les données étant sur 2 bases distinctes aucun croisement de données n'est possible par une personne extérieure à l'équipe coordinatrice.

3.3 Contrôle qualité du projet

Le contrôle qualité du projet a été assuré par le promoteur lors des visites de monitoring. Le protocole est classé en Risque Faible, le contrôle qualité a concerné la présence des consentements signés.

4 Bilan du projet

Le projet « Infrastructure de recherche sur l'autisme » qui a fait l'objet du financement par la CNSA en 2017, s'inscrit dans un projet plus large de constitution d'une grande cohorte nationale sur l'autisme débutée en 2012 et toujours en cours. La cohorte ELENA est la seule cohorte française de patient TSA de moins de 16 ans disposant d'un recueil de données aussi large. Ce large recueil nous permet de décrire le profil clinique des patients dans toutes ses dimensions (développement, cognition, comportement, sensoriel...), les antécédents médicaux et comorbidités, et également leur environnement social, familial. Toutefois la cohorte ELENA ne se veut pas représentative de la population nationale de TSA mais toutes les formes de TSA sont concernées. La cohorte ELENA constitue un outil performant pour améliorer les connaissances dans le domaine de l'autisme et a fait l'objet de communications auprès du grand public et de la communauté scientifique (liste en annexe 2).

Le financement de la CNSA nous a permis d'élargir les inclusions par l'ouverture de nouveaux centres de prolonger le suivi des patients et de favoriser le développement d'un réseau de recherche dynamique et multidisciplinaire. Plus particulièrement, ce financement nous a permis de nous intéresser à la question de l'impact du TSA sur la qualité de vie familiale perçue par la mère et le père respectivement. L'analyse de paires mère-père d'enfant de la cohorte ELENA indiquent que la qualité de vie diffère entre les mères et les pères et que les variables fortement corrélées à une baisse de la qualité de vie recouvrent les déficits adaptatifs de l'enfant et la présence de comportement difficiles. Ces résultats nous orientent vers de nouvelles stratégies de prise en charge individualisée des aidants, en proposant à la fois une approche centrée sur les parents (type éducation thérapeutique) et des interventions précoces spécifiques pour les enfants atteints de TSA ciblant la prévention et la gestion des comportements difficiles.

La CNSA a contribué fortement l'essor de la cohorte ELENA et de la recherche sur l'autisme en favorisant un environnement propice à l'émergence de nouveau projet.

5 Suites données au projet

Le suivi des patients inclus dans la cohorte ELENA s'achèvera en 2026. A terme ce projet permettra de disposer d'une grande base de données validées. Le réseau de recherche constitué autour de la cohorte ELENA sera alors en mesure d'exploiter ces données afin de contribuer à améliorer les pratiques professionnelles, notamment aux plans du diagnostic et des interventions. En parallèle l'environnement scientifique créé devra permettre le développement de projets multidisciplinaires permettant l'étude de l'étiologie (facteurs de risques) du TSA, des bio-marqueurs précoces (biologiques, cliniques, génétiques), des parcours de soins des patients ainsi que des études médico-économiques. Les études ancillaires feront l'objet de financements spécifiques.

La dynamique créée autour de ce projet a permis notamment la mise en place de groupes de travail s'intéressant à l'étiologie du TSA, aux biomarqueurs et aux trajectoires précoces des enfants. Un protocole de cohorte prénatale d'enfant à risque de TSA (fratries) a été proposé en réponse à un appel à manifestation d'intérêt émanant du ministère de la recherche. A l'issue des évaluations des différents projets, le Pr Baghdadli, a été mandatée par le ministère de la recherche le 23/12/2020 avec le Docteur Picot et le Pr Ancel pour coordonner ses groupes de travail et rédiger un protocole de cohorte prénatale commun innovant réunissant l'ensemble des acteurs nationaux de la recherche sur l'autisme.

6 Recommandations

D'un point de vue gestion de projet les recommandations porteront sur la nécessité de disposer de personnels opérationnels et mobiles pour venir en appui aux partenaires. La pluridisciplinarité est un atout majeur pour faire émerger des projets ambitieux et innovants.

Aux plans cliniques, les résultats des études publiées concernant notamment les particularités sensorielles ou la qualité de vie vont nous permettre de proposer de nouvelles modalités d'évaluation pour de prise en charge.

7 Annexes

Annexe 1 : Liste des centres associés

N°	Centre	Service clinique
1	CHU Montpellier	Centre de Ressources Autisme SMPEA Peyre Plantade CHU Montpellier
2	CRA Rhône-Alpes	Centre de Ressources Autisme Hôpital Le Vinatier, Bron CEDA Hôpital Le Vinatier, Bron
3	CRA Lorraine	Centre de Ressources Autisme Centre Psychothérapique de Nancy
4	CH Versailles	Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent CH Versailles
5	Hôpital Necker	Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent PARIS
6	GH Pitié Salpêtrière	Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent PARIS
8	CRA PACA Marseille	Service de Psychiatrie Infanto- Juvénile Hôpital Sainte-Marguerite, MARSEILLE
9	CRA PACA Nice	Service Universitaire de psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent Fondation Lenval –CHU Lenval, NICE
10	CRA Poitou- Charentes	CRA Poitou-Charentes Hôpital Henri Laborit, Poitiers
12	CRA Toulouse	CRA Midi Pyrénées Hôpital La Grave, Toulouse
13	Antenne CRA LR	Antenne Gard/Lozère CPI de Montaury, Nîmes
14	CRA ALSACE	Unité d'évaluation des Troubles du Développement Hôpital de l'Elsau, Strasbourg
15	Antenne CRA LR	Antenne Aude/PO CMP Avicenne, Cabestany

Annexe 2 : Liste des publications

Articles :

- Traver, S., Geoffray, M.-M., Mazières, L., Geneviève, D., Michelon, C., Picot, M.-C., et al. (2020). Association between prenatal and perinatal factors and the severity of clinical presentation of children with ASD: Report from the ELENA COHORT. *Journal of Psychiatric Research*, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.005>.
- Lee Audras-Torrent¹, Ela Miniarikova¹, Flore Couty¹, Florine Dellapiazza¹, Mathilde Berard¹, Cécile Michelon¹, Marie-Christine Picot^{2,3}, and Amaria Baghdadli. WISC-V profiles and their correlates in children with ASD without IDD: report from the ELENA Cohort. (2020) autism research.
- Dellapiazza, F., Michelon, C., Oreve, M.-J., Robel, L., Schoenberger, M., Chatel, C., Vesperini, S., Maffre, T., Schmidt, R., Blanc, N., Vernhet, C., Picot, M.-C., & Baghdadli, A. The Impact of atypical Sensory Processing on Adaptive Functioning and Maladaptive Behaviors in ASD during Childhood: Results from the ELENA Cohort. *J Autism Dev Disord* (2019). <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03970-w>
- Baghdadli A, Loubersac J, Michelon C, Rattaz C, Pernon E, Traver S, et al ; consortium Elena. Cohorte Elena : étude transdisciplinaire des déterminants du trouble du spectre de l'autisme. *Bull Epidemiol Hebd.* 2019;(6-7):150-56. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/6-7/2020_6-7_4.html
- Cécile Rattaz, Kerim Munir, Cécile Michelon, Marie-Christine Picot, Amaria Baghdadli (2019) School Inclusion in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders in France: Report from the ELENA French Cohort Study. *J Autism Dev Disord.* doi:10.1007/s10803-019-04273-w
- Baghdadli, A., Miot, S., Rattaz, C., Akbaraly, T., Geoffray, M. M., Michelon, C., Loubersac, J., Traver S., Mortamais, M., Sonié, S., Pottellette, J., Robel, L., Speranza, M., Vesperini, S., Maffre, T., Falissard, B., Picot, M.-C. (2019). Investigating the natural history and prognostic factors of ASD in children: the multicentric Longitudinal study of children with ASD-the ELENA study protocol. *BMJ Open*, 9:e026286, (DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026286)

Poster, article de presse :

- Septembre 2019 – Poster présenté au Congrès Autisme-Europe à Nice
- Mai 2019 – Conférence au congrès RIPSIDEVE à Bordeaux
- Mars 2019 – Conférence de presse après de media locaux et nationaux à l'occasion de journée mondiale de sensibilisation à l'autisme.